Aus der II. medicinischen Universitätsklinik zu Berlin.
(Director: Geh. Med.-Rath Prof. Dr. F. Kraus.)

Library

# Neue Beiträge
zur
# experimentellen Alkoholforschung
mit besonderer Berücksichtigung
# der Herz- und Leberveränderungen.

---

INAUGURAL-DISSERTATION
ZUR
ERLANGUNG DER DOCTORWÜRDE
DER
HOHEN MEDICINISCHEN FACULTÄT
AN DER
FRIEDRICH-WILHELMS-UNIVERSITÄT
ZU BERLIN
vorgelegt von

**Martin Bischoff**
aus Berlin,
Unterarzt beim Inf.-Rgt. Fürst Leopold von Anhalt-Dessau (1. Magdeburg.) No. 26.

Tag der Promotion: 12. April 1912.

*Mit 4 Abbildungen im Text.*

**Berlin 1912.**
Druck von L. Schumacher, N. 4.

Gedruckt mit Genehmigung der medicinischen Facultät der Universität Berlin.

Referent:
Geh. Med.-Rath Prof. Dr. Kraus.

Sonder-Abdruck aus der Zeitschrift f. exp. Pathologie u. Therapie. 11. Band.

Meiner Mutter.

„Wer Sorgen hat, hat auch Liqueur“ sagt Wilhelm Busch. Diesem Sorgenbrecher, dem Lethe der vielgeplagten Menschheit, wird in neuerer Zeit der Vorwurf gemacht, er sei einer der ärgsten Feinde des Menschengeschlechts, und dies um so mehr, als er sich unter so angenehmen Begleiterscheinungen an den Menschen heranschleicht. Die genauen Beobachtungen der neueren Zeit haben ja auch ergeben, dass bei starkem Alkoholmissbrauch die Lebensdauer erheblich herabgesetzt wird, was einmal durch directe Schädigung von lebenswichtigen Organen und zweitens durch Herabsetzung der Widerstandsfähigkeit des Gesammtorganismus äusseren Einflüssen gegenüber zu Stande kommt. Eine bekannte Thatsache, die unter die zweite Kategorie zu gruppiren wäre, ist die, dass Potatoren, die eine Pneumonie acquiriren, dieser häufig erliegen. In ersterer Hinsicht wäre anzuführen: Das zur Berühmtheit gewordene Münchener Bierherz, die Lebercirrhose und Leberverfettung, die chronische Nephritis, die Pachymeningitis haemorrhagica und die Arteriosklerose. Dies wären die hauptsächlichsten Befunde bei den Sectionen von Potatorenleichen. Nun haben verschiedene Forscher, wie Dahlström, Duchek, Kremiansky, Magnan und Ruge in den fünfziger bis siebziger Jahren des vorigen Jahrhunderts und in neuerer Zeit Bachem, Bauer und Bollinger, v. Baumgarten, Bickel, Dennig, Dujardin-Beaumetz et Audigé, Fahr, Kulbin und Overton versucht, auf experimentellem Wege bei verschiedenen Thiergattungen ähnliche Organveränderungen, wie die beim Menschen beobachteten, hervorzurufen, ohne zu einem nennenswerthen positiven Resultate zu gelangen, wenigstens soweit speciell Herzalterationen in Betracht kommen. Es war daher der Mühe werth, noch einmal derartige Versuche in modificirter Form anzustellen. Im Folgenden sollen nun nach vorangehender kritischer Würdigung der einschlägigen Literatur in Bezug auf Leber- und Herzveränderungen die Resultate meiner, auf Veranlassung und unter Leitung von Dr. K. Reicher angestellten Experimente eine Besprechung finden. Gelegentlich sollen sie zu analogen Befunden im menschlichen Organismus in Parallele gestellt und, soweit angängig, die Topik der pathologischen Veränderungen unserem Verständniss nähergerückt werden.

## Leberveränderungen.

Wenden wir unsere Aufmerksamkeit zunächst der Leber zu, so finden wir die Forscher, die über die an diesem Organ durch den Alkohol hervorgerufenen Veränderungen gearbeitet haben, in zwei Lager getheilt: hier Cirrhose, dort Verfettung.

Die Entstehung einer Lebercirrhose auf Grund einer Alkoholintoxication ist ja nach unseren klinischen Erfahrungen recht gut denkbar. Immerhin ist es aber aus der grossen Reihe von Forschern, die in den letzten 60 Jahren experimentell auf diesem Gebiete thätig gewesen sind, nur de Rechter, Mertens, Inghilleri, Burzio und Fischler gelungen, mehr oder weniger ausgeprägte Cirrhosen durch Alkoholdarreichung bei Thieren zu erzeugen. Allerdings kehrt bei allen diesen Forschern die Bemerkung wieder, dass dieser Befund neben mehr oder weniger ausgesprochener Degeneration oder Atrophie der Parenchymzellen der Leber erhoben wurde. Nach den Ergebnissen der bisherigen Forschung kann man wohl einen Zusammenhang der bindegewebigen Wucherung mit der Parenchymdegeneration als feststehend ansehen, und zwar derart, dass die Degeneration des Parenchyms der Proliferation des Bindegewebes zeitlich vorausgeht. In diesem Sinne äussert sich auch der einen vermittelnden Standpunkt einnehmende Forscher Kretz, der den Uebergang von dem bekannten degenerativ-toxischen Leberzellschwunde, wie er bei der experimentellen Alkoholvergiftung leicht zu constatiren sei, zur beginnenden Cirrhose in der regenerativen Leberhypertrophie erblickt. Da sich jedoch bei den für die vorliegende Arbeit gemachten Versuchen keine Andeutung von Bindegewebsvermehrung oder auch nur von einer, dieser vielleicht vorausgehenden Leukocytenansammlung ergab, so mögen diese Angaben unter Hinweis auf Fischler's Arbeit: „Die Entstehung der Lebercirrhose nach experimentellen und klinischen Gesichtspunkten", und Eisenmenger's Untersuchungen: „Ueber Stauungscirrhose der Leber" genügen. Auf diese letzte Publication, die besonders die zeitliche Aufeinanderfolge der Bindegewebswucherung im Centrum und in der Peripherie der Leberläppchen beleuchtet, soll aus später zu besprechenden Gründen schon hier besonders aufmerksam gemacht werden.

Die andere Gruppe von Forschern, welche die Fettleber als charakteristische Leberveränderung bei chronischem Alkoholismus ansehen, hat ihren eifrigsten Vertreter in Fahr. Dieser vermisste an seinem Sectionsmaterial, das sich aus den chronischen Schnapssäufern des Hamburger Hafens zusammensetzt, eigentlich nie eine Fettleber, weshalb er die fettige Degeneration der Leber für das constanteste und charakteristischste Symptom des chronischen Alkoholismus angesehen wissen will, zumal die Fettleber fast nie von Cirrhose begleitet war.

Aehnliche Angaben macht v. Baumgarten, der bei Sectionen von Potatorenleichen in Königsberg häufig diffuse Fettleber fand, und zwar von rein infiltrativem, nicht degenerativem Charakter und ohne Erscheinungen beginnender Cirrhose. Nur in etwa 5 pCt. seiner Fälle liess sich Lebercirrhose nachweisen.

Von Weichselbaum wurden in Wien lange Zeit hindurch syste-

matische Untersuchungen über den Zusammenhang zwischen chronischem Alkoholismus und Leberveränderungen angestellt, welche zeigten, dass in sehr vielen Fällen von Alkoholismus Fettleber mit oder ohne gleichzeitige Bindegewebswucherung vorhanden ist.

Auch aus vorliegenden Untersuchungen lässt sich für die Theorie der Fettleber bei chronischem Alkoholismus weiteres Beweismaterial beibringen; denn in zahlreichen Fällen liessen sich bei meinen Versuchsreihen die ersten Ansätze zu einer Fettleber beobachten, und zwar zeigte sich das Fett immer zunächst um die Centralvene gruppirt, wie dies auch aus den beigegebenen Photogrammen No. 1 und 2 hervorgeht. Man sieht deutlich, wie nach dem Rande des Acinus zu die dunkle Körnelung abnimmt. (Das Roth

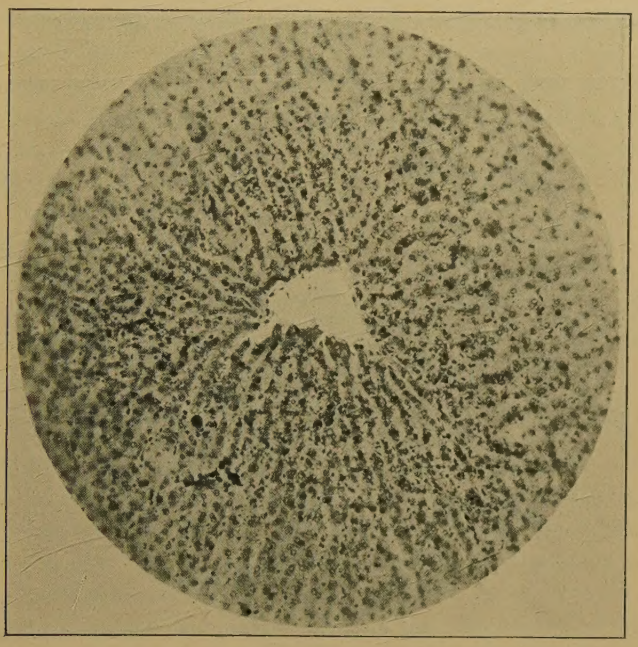

Abb. 1.

des Sudans ist im positiven Bilde dunkler als das Blau des Hämalauns der Kerne[1]). Bei stärkerer Vergrösserung (Abb. 2) erkennt man, dass das Fett intracellulär liegt, vielfach in feinsten Tröpfchen angeordnet ist und im Bilde den Eindruck hervorruft, als sei der Zellleib mit Staub angefüllt. An anderen Stellen haben sich grössere Tröpfchen bis zur Grösse von Zellkernen und darüber angesammelt und überlagern oder verdrängen den Kern. Die Kerne selbst sind deutlich sichtbar; zu erkennen sind sie an ihrem scharfen, dunklen Rande, der helleren Mittelpartie und den darin befindlichen 1—3 Kernkörperchen, die im Präparat dunkelblau gefärbt sind. Ueber die Zellkerne im allgemeinen ist noch

1) Färbung der Gefrierschnitte mit Sudan III-Hämalaun, der Paraffinschnitte mit Hämalaun oder Hämalaun-v. Gieson.

nachzutragen, dass sie in den geschädigten Lebern sich blasser färben als in den normalen.

Die in Abb. 1 und 2 sichtbaren, zwischen den Leberzellbalken gelegenen helleren Zwischenräume sind die mit Blutkörperchencylindern prall angefüllten Capillaren. In Abb. 2 sieht man auch an den mit c bezeichneten Stellen die nur schattenhaft erkennbaren rothen Blutkörperchen und zwischen ihnen einige Zellen lymphocytären Charakters. Aus der ziemlich weiten Centralvene ist wahrscheinlich beim Schneiden der Blutcylinder ausgefallen.

Makroskopisch boten die zur Verwendung gekommenen Lebern das Bild der Stauung; sie waren von dunkelblaurother Farbe und liessen manchmal schon makroskopisch die eingestreuten helleren, fetthaltigen Partien erkennen.

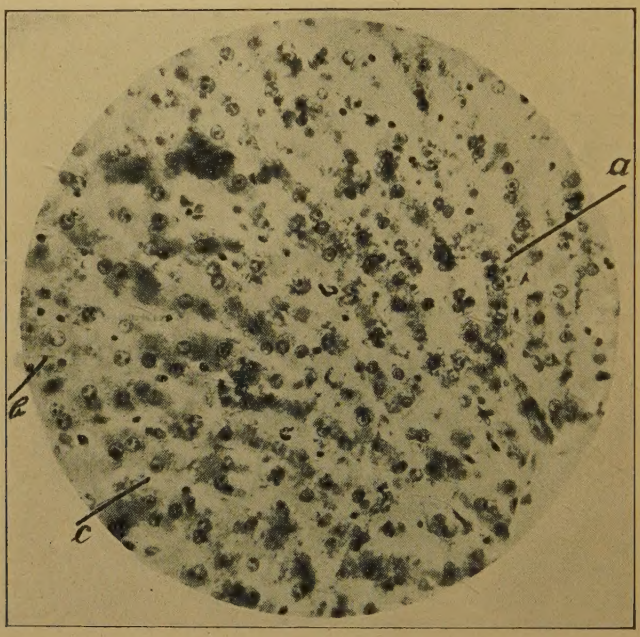


Abb. 2.

Der auffallende, hier durchweg beobachtete Befund der centralen Verfettung der Leberläppchen, der sonst nur ausnahmsweise, aber ohne dass sich für diese Ausnahme eine Begründung finden liesse (Orth), erhoben wird, soll weiter unten seine Erklärung finden.

Der Vorwurf, dass es sich bei den soeben mitgetheilten Beobachtungen nicht um eine specifische Wirkung des Alkohols handele, wird dadurch widerlegt, dass erstens alle Lebern, die makroskopisch oder mikroskopisch Anzeichen von Coccidiose zeigten, von der Verwerthung ausgeschlossen wurden, zweitens an den Lebern der normalen und mit Wasser behandelten Kaninchen nie Spuren von Fett gefunden wurden, und drittens dadurch, dass der Befund der Verfettung sich in einer ganzen Reihe von Fällen mit grosser Regelmässigkeit erheben liess.

Die Entscheidung der Frage, ob das in den angeführten Fällen

beobachtete Fett infiltrativen oder degenerativen Ursprungs ist, wird nicht so klipp und klar zu fällen sein. Für die fettige Degeneration, als deren morphologisches Charakteristicum nach Munk die kleinen, zahlreichen, fein vertheilten Tröpfchen der Zelle gelten, spräche in unseren Fällen die im Bild als staubartige Einlagerung zum Ausdruck kommende Verteilung des Fettes, während das aus dem Säftestrom dem Zellkörper zuströmende Fett zu den grösseren, in unseren Figuren sichtbaren Tropfen zusammenfliesst, wie dieser Vorgang ja auch anderweitig beobachtet worden ist. Es lässt sich demnach wohl annehmen, dass die geschädigte Zelle — als sichtbarer Ausdruck der Schädigung möge die fettige Degeneration gelten — das mit dem Säftestrom zugeführte Fett nicht verbrauchen kann, daher in grossen Tropfen in sich aufspeichert. Es könnten somit sehr wohl beide Vorgänge nebeneinander sich abspielen. Wahrscheinlich trifft auch hier mal wieder die aurea mediocritas das Richtige!

Das bei bestehender Stauung in der Leber eine Schädigung der centralen Läppchenantheile keineswegs zu den Seltenheiten gehört, geht aus den Angaben Eisenmenger's hervor, welcher ein Präparat, das von einem Falle mit acuter Stauung stammt, eingehender bespricht. „Es ist hier noch gar nicht zu einer nennenswerthen Erweiterung der Capillaren gekommen — von Compression kann hier also gar nicht die Rede sein — und trotzdem befinden sich die Zellen im Centrum der Acini bereits im Zustande der fortgeschrittenen fettigen Degeneration". Der Autor erklärt den Vorgang so, dass die Stauung und consecutive Verlangsamung des Blutstromes in den Capillaren die Folge hat, dass der Gehalt des Blutes an nutritiven Elementen bereits an den peripheren Partien der Acini erschöpft wird. Die Zellen der centralen Partien leiden in ihrer Ernährung und Function und gehen durch fettige Degeneration zugrunde, während die Zellen an der Peripherie entsprechend hypertrophiren können.

Bedenken wir nun ferner, dass an der Stelle der langsamsten Blutcirculation — also in der, der Centralvene zunächst gelegenen Partie des Acinus — auch der niedrigste osmotische Druck herrscht und nach Overton's Untersuchungen die unter Einwirkung des Alkohols stattfindende Protoplasmazerstörung hauptsächlich vom osmotischen Druck abhängt, so ist der in unseren Fällen immer wiederkehrende Befund der Verfettung gerade der centralen Partien der Leberläppchen nicht besonders auffallend.

## Herzveränderungen.

Wir kommen nunmehr zu unserem eigentlichen Thema: „Welche Veränderungen erzeugt der Alkohol am Herzen? Zunächst sei die Anführung einiger experimenteller Feststellungen über den Einfluss des Alkohols auf Blutdruck und Herzarbeit gestattet. Bachem fand am isolirten Warmblüterherzen bei geringen Dosen (0,2 pCt. Alkoholgehalt) eine Blutdrucksteigerung und Verbesserung des Herzens. Auch Parkes und Wollowicz, die an einem jungen Manne experimentirten, schlossen aus den Pulscurven, dass Alkohol stärkere und raschere Zusammenziehung des linken Ventrikels hervorrufe. Macki (cit. nach Bollinger) glaubt, dass der Alkohol erst indirect durch Erweiterung der Hautgefässe eine

Verlangsamung des Blutstromes bedingt und dass der Herzmuskel in Folge der Drucksteigerung in der Aorta zwecks Ueberwindung des Widerstandes zu vermehrter Arbeit angeregt und somit hypertrophisch wird. Die Erhöhung des Blutdrucks sowie die Beschleunigung der Herzaction, die auch Bauer und Bollinger fanden, erwiesen sich als direct proportional zur Menge der genossenen Flüssigkeit, weshalb diese Forscher der Ansicht sind, dass der missbräuchliche Genuss concentrirter Spirituosen das Herz weit weniger schädigt, als andere Organe, während übermässiger Bierconsum im umgekehrten Sinne wirkt.

Im Gegensatz zu diesen Ergebnissen stehen die Resultate anderer Forscher. So fand Botcharov am isolirten Kaninchenherzen, dass Lösungen von $^3/_4$ bis 4 pCt. Alkoholgehalt das Herz bedeutend schwächen und zum diastolischen Stillstand bringen. Eine ähnliche Beobachtung machte Gutnikow, der Hunden gewaltige Mengen von Alkohol per os verabfolgte; er vergiftete die Thiere mit fast tödtlichen Gaben, wobei die Blutdruckhöhe auf ein Minimum sank. Die Herabsetzung des Blutdrucks finden wir von Dennig, Hindelang und Grünbaum auch für den Menschen bestätigt: „Je grösser die Alkoholdosis, desto mehr sinkt der Druck und desto langsamer erreicht er wieder die frühere Druckhöhe. Das Sinken des Blutdrucks scheint zum Theil durch Erweiterung der peripheren Arterien bedingt". Dieser letzteren Angabe widerspricht Haskovec, der das Sinken des Blutdrucks als Ausdruck einer directen Herzschädigung ansieht.

Bezüglich der Entstehung einer Herzvergrösserung nach Alkoholeinwirkung stellte Bickel fest, dass zwischen den Herzaufnahmen (mittelst Moritz'schen Apparates), die 10 Minuten nach der Vergiftung eines Hundes mit 50 proc. Alkohol (100 ccm für 3—4 kg Hund) gemacht, alle 5 Minuten wiederholt und schliesslich nach 17 stündiger Vergiftung abermals angefertigt worden, und den vor der Alkoholzufuhr angefertigten Röntgenbildern des Herzens kein Unterschied besteht (cit. nach Thorel).

Danach scheint also dem Sinken des Blutdrucks bei höheren Alkoholdosen keine Herzvergrösserung (etwa in Folge Dilatation wegen mangelnder Contractionsfähigkeit des geschädigten Herzmuskels) parallel zu gehen.

Ist nun die starke Blutfüllung der Organe unserer Thiere, wie sie für Niere und Leber schon beschrieben wurde und für das Herz weiter unten angeführt wird, ein Resultat der Blutdruckerniedrigung, so müsste dies die Annahme bestätigen, dass der Alkohol in grösseren Dosen, wie sie in fortgeschrittenen Stadien in unseren Fällen angewandt wurden, ein Sinken des Blutdrucks verursacht. Denn die cyanotische Verfärbung der Organe (makroskopisch) und die pralle Füllung der Capillaren (mikroskopisch) fanden sich nicht bei den Controlthieren.

Steht nun diese Aenderung des Blutdrucks im Sinne einer Erhöhung oder Erniedrigung in irgend welcher Verbindung mit den an Organen von Potatoren beobachteten Veränderungen oder sind diese lediglich toxischer Natur? Einen Beitrag zur Beantwortung dieser Frage finden wir bei Ribbert (cit. nach Herxheimer), der bei der fettigen Degeneration der Organe experimentell feststellte, dass die Vertheilung des

Fettes von Circulationsverhältnissen abhängt. Bei verringertem Druck leiden solche Bezirke, welche am schwierigsten Blut erhalten, zuerst, und es zeigt sich, dass die bei künstlicher Injection am schwierigsten injicirbaren Abschnitte gerade die gleichen sind, welche bei der gewöhnlichen streifig getigerten Fettzeichnung im Herzen das Fett enthalten.

Könnte man sich andererseits nicht denken, dass das mit der Noxe beladene, gestaute Blut eine längere Einwirkung der Schädlichkeit auf die Zellen und damit eine schnellere ungünstige Beeinflussung derselben bewirkt? Für diese Theorie würde die so deutlich sichtbare, oben erwähnte centrale Verfettung der Leberläppchen sprechen. Während bei der gewöhnlichen Stauungsleber zuerst die peripheren Zellen des Leberläppchens fettig entarten oder mit Fett infiltrirt werden, und nur ausnahmsweise, aber ohne dass sich eine Begründung der Ausnahme finden liesse, die Fettinfiltration um die Vena centralis herum gefunden wurde (Orth), trat bei unseren Alkoholkaninchen, wie schon ausführlich beschrieben, die Fettinfiltration um die Vena centralis herum ein. Dass an der Leber die Veränderungen am Meisten fortgeschritten waren, lässt sich wiederum daraus am Besten erklären, dass der vom Darm aus in die Blutbahnen resorbirte Alkohol zuerst zur Leber gelangt und folglich hier noch am Wenigsten verdünnt und daher am Wirksamsten ist, wozu als die Schädigung förderndes Moment vielleicht noch die Stauung hinzukommt.

Wenden wir uns nach dieser theoretischen Erörterung wieder den durch Alkohol am Herzen verursachten Schädigungen zu, so finden wir in der Literatur zwei Arten von Veränderungen:

1. Myocarditis fibrosa (Myofibrosis cordis — Dehio);
2. das Fettherz.

So fand Dehio bei einem Münchener Bierherzen eine hochgradige Myofibrose, die fast an eine richtige Schwiele erinnerte, nicht im ganzen Myocard, sondern nur an den subendocardialen Schichten, sowie an den Trabekeln und Papillarmuskeln. „Es lässt sich denken, dass der Alkohol eine schädigende und reizende Wirkung sowohl auf die specifische Muskelsubstanz als auch auf das interstitielle Bindegewebe ausübt und somit durch seine direct toxischen Einflüsse eine chronische, mit Vermehrung des interstitiellen Bindegewebes einhergehende Myocarditis bewirkt.“ [Dehio[1]).]

Diese Art von ausgesprochener Zunahme des Bindegewebes konnten wir nur bei einem Versuchsthiere beobachten, sie scheint also jedenfalls für die Frühstadien der Alkoholschädigung nicht in Betracht zu kommen.

Dagegen konnte eine andere, mit dem Bindegewebe zusammenhängende Veränderung in einem Falle beobachtet werden: die von Huchard mit dem Namen coeur cardiaque bezeichnete. Unter diesem Namen versteht Huchard (cit. nach Dehio) diejenigen Veränderungen des Myocards, welche bei chronischer Insufficienz des Herzens auftreten

1) Eine Verfettung der Muskelfasern konnte Dehio nicht feststellen, weil die Präparate in Alkohol aufbewahrt wurden.

müssen, einerlei, ob diese Insufficienz durch einen Klappenfehler oder durch sonstige Ursachen hervorgerufen wird. Diese Veränderungen bestehen in venöser Stase und Cyanose des Herzfleisches, und nach Huchard's Ansicht müsse jene in erster Linie zu einer Vermehrung des perifasciculären und interstitiellen Bindegewebes führen. Bei lange anhaltender Cyanose des Herzens kommt es auch zur Atrophie der Muskelfasern in der Umgebung der bluterfüllten Venen. An Stelle des zu Grunde gegangenen Muskelparenchyms hypertrophirt das Bindegewebe und man erhält dann Bilder, welche mit der diffusen Sklerose die grösste Aehnlichkeit haben.

Nach Dehio führt diese venöse Hyperämie des Myocards, die durch Erhöhung des intracardialen Blutdruckes und somit durch Verengerung der Venenlumina Stauungen in den Capillaren hervorruft, gemäss einem allgemeinen biologischen Gesetz bei längerer Dauer zur Verdickung des bindegewebigen Gerüstes des Organs.

In einem unserer Fälle (Thier No. 101) findet sich nun in der Vorderwand des linken Ventrikels nicht weit von der Herzspitze dicht unter dem Epicard eine ziemlich grosse Stelle, an der jedes Muskelbündel (längs getroffen) von einer sehr deutlich sichtbaren, ziemlich dicken Faser von Bindegewebe auf beiden Seiten begleitet ist — Färbung nach Mallory und v. Gieson. — Die Muskelbündel sind nicht schmaler als an den Präparaten von derselben Gegend der normalen Controlthiere, wo die Bindegewebsstreifen nicht so regelmässig und deutlich zu sehen sind. Die Kernfärbung der Herzmuskelzellen ist gut ausgesprochen und nicht blasser als sonst (Hämalaunfärbung). Bei diesem Thier findet sich auch die gut ausgesprochene pralle Füllung der Venen und Capillaren im Herzen, sowie Leber und Niere. Deutliche Zeichen von Fettinfiltration sind bei ihm in keinem Organ nachzuweisen; nur eine diffuse Trübung der gewundenen Harnkanälchen. An dieses Kaninchen (No. 101) waren 41 Tage hindurch täglich 10 ccm Schnaps + 10 ccm Wasser verfüttert worden. Es starb plötzlich ohne nachweisbare Ursache.

Ueber die Bedeutung dieses Befundes, der leider bei dem so reichlichen Material vereinzelt dasteht, lässt sich streiten. Er sollte hier nur Erwähnung finden. Jedenfalls sei aber hervorgehoben, dass die Menge des verfütterten Alkohols bedeutend geringer war, als bei den anderen Fällen, und daher die toxische Wirkung nicht eine so intensive war. Dass eine gewisse specifische Thätigkeit des Alkohols in Frage kommt und nicht nur eine ev. durch die vermehrte Flüssigkeitszufuhr erzeugte Plethora für die Veränderung verantwortlich zu machen ist, wie dies Bauer und Bollinger hervorheben, geht daraus hervor, dass sich bei den Controlthieren, die täglich 20 ccm Wasser bekamen, auch nicht die Andeutung einer derartigen Vermehrung des Bindegewebes findet. Auch ist in unseren Fällen die Flüssigkeitszufuhr wohl keine so erhebliche, dass sie eine dauernde Schädlichkeit für den Herzmuskel darstellen könnte.

Bemerkenswerth aber an dem vorher beschriebenen Befunde ist jedenfalls die Localisation der Veränderung in der Wand des linken Ventrikels nicht weit von der Herzspitze, die nach Köster eine der Prädilectionsstellen für myocarditische Flecken bildet.

Ein Referat Riegel's sagt darüber genauer: Nach Köster, dem wir eine sehr werthvolle Mittheilung über die anatomischen Veränderungen bei Myocarditis verdanken, können die myocarditischen Flecke, die aus faserigem, sehnig glänzendem, parallel der Richtung der Muskelfasern verlaufendem Bindegewebe bestehen, an jeder beliebigen Stelle der Musculatur sitzen, entstehen aber mit Vorliebe an zwei grösseren Partien des linken Herzens. Die eine Partie sind die der Herzspitze näher liegenden zwei Drittel der Vorderfläche des linken Ventrikels. Die andere Partie, an welcher die Myocarditis fast noch häufiger vorkommt, befindet sich an der Hinterfläche des linken Ventrikels, und zwar sind es hier mehr die zwei Drittel, die nach dem Vorhof zu liegen. Diese myocarditischen fibrösen Flecke pflegen, wenn sie in geringerer Zahl und Ausdehnung vorhanden sind, nach Köster sehr oberflächlich zu liegen; ja, es giebt Herzen, an denen sie überhaupt nur an den oberflächlichen Muskellagen, also in der äusseren Musculatur des Herzens auftreten. Auch die Papillarmuskeln, namentlich der linke Papillarmuskel der Mitralis, sind nach Köster der Lieblingssitz der Myocarditis. Dies wird durch einen von Riegel genau beschriebenen Fall bestätigt.

Ein anderes auf die Vertheilung der myocarditischen Flecke Bezug nehmendes Citat aus Köster findet sich bei Thorel. Dort heisst es: „Bei genauerer Betrachtung sieht man, dass es diejenigen Stellen sind, an welchen die beiden Papillarmuskeln in die Wand übergehen."

Nach dieser Erörterung über die Vermehrung des Bindegewebes im Herzen kommen wir nun zu der zweiten Kategorie von Veränderungen: dem Fettherz.

Fahr fand unter 114 Sectionsfällen von Potatorenleichen 30 mal Fettherz und nach einer anderen Aufstellung in 93 von 309 Fällen eine mehr oder weniger starke Fettdurchwachsung des Herzens. Wie schon erwähnt, hat derselbe Autor bei den Thierversuchen an Meerschweinchen und Kaninchen hinsichtlich der Fetteinlagerung in Leber und Herz vollständig negative Erfolge erzielt.

Kulbin (cit. nach Sieber) fand dagegen, dass am Herzen der mit Alkohol behandelten Thiere sich unter anderen Veränderungen Fettablagerungen in den intermusculären Interstitien zeigten.

Wir konnten einen ähnlichen Befund nur bei einem Kaninchen (No. 66) erheben, bei dem grössere Fettkügelchen in der Umgebung der grösseren Gefässe, also perivasculär, im mikroskopischen Präparate zu sehen waren. Um deportirtes Fett kann es sich hier nach der Lagerung des in mehreren Schnitten gefundenen Fettes nicht handeln.

Kurz zusammengefasst trifft man also bei ausgebildeten Potatorenherzen einerseits Myocarditis fibrosa, andererseits Fettherz. Unsere Befunde bilden nun den Uebergang zwischen diesen Endstadien der Alkoholeinwirkung und ihren ersten Anfängen, indem bei uns fettig-degenerative Veränderungen der Herzmuskelfasern im Vordergrund stehen. In ihnen hat man wohl den ersten Ansatz zu jenen regressiven Metamorphosen zu erblicken, die nach der Auffassung einiger Forscher das fortschreitende Zugrundegehen von kranken Muskelfasern, deren Ersatz durch wucherndes Bindegewebe und damit das Zustandekommen der fertigen Myocarditis fibrosa bedeuten sollen. Findet man doch sowohl bei dieser als auch beim Fettherz neben den typischen interstitiellen Veränderungen auch eine fettige Degeneration des Muskelparenchyms.

Vor der genaueren Besprechung des mikroskopischen Befundes dürften vielleicht genauere Angaben über unsere Versuchsanordnug interessiren.

**Versuchanordnung.**

Der grossen Mehrzahl der Kaninchen[1]) wurden am ersten Tage je 10 ccm Schnaps (schlesischer Korn), am zweiten Tage je 15 ccm, am dritten und den folgenden Tagen je 20 ccm mittelst Schlundsonde in den Magen eingeführt. Es stellte sich jedes Mal nach 20 Minuten eine grosse Mattigkeit und Theilnahmlosigkeit der Thiere gegen Erschrecken ein, ein Zustand, der nach $1^3/_4$—2 Stunden gewöhnlich behoben war. Wurden die Thiere umgestossen, so blieben sie nach einigen vergeblichen Versuchen, sich aufzurichten, auf der Seite liegen. Die Verfütterung des Schnapses konnte 5—7 Wochen hindurch fortgeführt werden; dann machten die Thiere einen elenden Eindruck und wurden schliesslich todt im Käfig gefunden. Die sofort ausgeführte Section ergab fast stets gesunde Lungen. Thiere mit etwa vorhandenen Pneumonien (Schluckpneumonien?) wurden von der Einbeziehung in unsere Versuchsreihe ausgeschlossen.

Das Herz war meist schlaff, sah grösser aus als sonst, besonders machten beide Vorhöfe und der linke Ventrikel den Eindruck der Dilatation. In den Herzhöhlen fand sich meist etwas dunkelrothes Blut mit ziemlich grossen Speckhautgerinnseln. Die Herzklappen schlossen gut, waren zart und frei von Auflagerungen. Im aufsteigenden Theil der Aorta fanden sich bei mehreren Thieren einige sklerathromatöse Flecke, die im weiteren Verlaufe der Aorta, besonders auch an den Abgangsstellen der Intercostalarterien, die nicht ganz regelmässig vertheilt waren, fehlten. Die nähere Beschreibung der Aortenveränderungen soll einer eigenen Publication vorbehalten bleiben. Die Lebern waren dunkelblauroth gefärbt, ebenso die Nieren. Auffällig war die starke Injection der Bauchgefässe.

Bei 2 Thieren wurden in rasch steigenden Dosen vom 7. Tage an je 40 ccm Schnaps jeden zweiten Tag verfüttert, da die Benommenheit etwa 15 Stunden anhielt. Das eine der Thiere starb plötzlich ohne vorherige Anzeichen von Krankheit am 21. Tage, das andere am 23. Tage.

Von 4 Thieren bekamen 2 bis zum 28. Tage und je eines bis zum 35. und 36. Tage je 20 ccm Schnaps. Sie boten keinen von dem soeben Gesagten abweichenden Befund. Die Herzen dieser vier letzten Thiere wurden deshalb zur chemischen Untersuchung verwendet, die wir am Schlusse der Arbeit eingehend besprechen wollen.

Wenn von Controlthieren die Rede ist, so handelt es sich einerseits um Kaninchen, die bei gewöhnlichem Futter (Kraut und altes Brot oder Hafer) so lange gehalten wurden, wie die eigentlichen Versuchsthiere, andererseits um Kaninchen, an die gleiche Mengen Leitungswasser verfüttert wurden, wie Schnaps an die Alkoholkaninchen.

---

1) Verwendet wurden junge Thiere im Gewicht von 1000—1500 g, bei jeder Versuchsreihe möglichst Thiere von demselben Wurf.

Für die mikroskopische Untersuchung wurde je ein Stück Wand des linken Ventrikels mit Papillarmuskel und ein Stück Wand des rechten Ventrikels in Formalin gehärtet und zur Sudanfärbung bestimmt. Das übrige Herz wurde in Zenker'scher Flüssigkeit fixirt und dann in Paraffin zur Bindegewebsuntersuchung eingebettet. Da an einer anderen Reihe von Herzen, an denen durch Sudanfärbung zweifellos fettige Degeneration der Muskelfasern nachgewiesen war, die Methode von Ciaccio keine befriedigenden Resultate ergab, so wurden für diese Methode keine Stücke mehr eingelegt.

Die mit dem Gefriermikrotom angefertigten Schnitte wurden nach der von Schmorl angegebenen Vorschrift mit 50, 70 oder 85 proc. alkoholischer Sudanlösung gefärbt. Die besten Bilder ergab die 70 proc. Lösung. Kernfärbung mit Hämalaun.

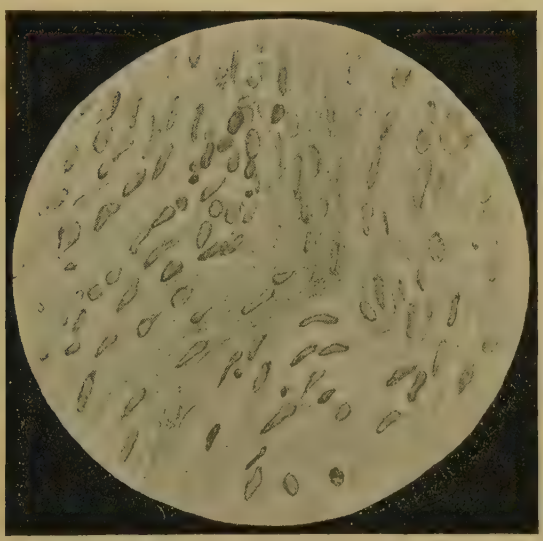

Abb. 3.

Die beigegebenen Bilder, Abb. 3 und 4, zeigen eine in feinsten Tröpfchen angeordnete fettige Degeneration der Herzmuskelfasern, die in einzelnen Bezirken deutlich ausgesprochen ist. Ein Zusammenfliessen der Fetttröpfchen zu grösseren Tropfen wurde in den Muskelfasern nicht beobachtet Die Schnitte des linken Ventrikels ergaben im allgemeinen instructivere Bilder als die des rechten.

Die Gegend dicht unter dem Epicard des linken Ventrikels, am Abgang des Papillarmuskels und nahe an der Spitze des Papillarmuskels dicht unter dem Endocard scheint besonders von der Degeneration bevorzugt zu sein. Am rechten Ventrikel waren auch die Muskellamellen dicht unter dem Epicard mehr betroffen, als die übrigen. Auf diese Besonderheit der Lokalisation der Veränderung soll später noch genauer eingegangen werden.

Die Anordnung der Fetttröpfchen macht manchmal den Eindruck, als ob sie eine Querstreifung der Muskelfasern vortäuschen würde, was

auch aus einer Stelle der Photographie (Abb. 4) hervorgeht. Jedoch ist dies keinesfalls die Regel. Gewöhnlich scheinen die Tröpfchen ganz regellos im Protoplasma zu liegen. An anderen Stellen zeigt sich gerade dicht um den Kern herum eine Ansammlung von etwas grösseren Fetttröpfchen, jedoch scheint auch dieses Vorkommniss selten zu sein.

Bei Betrachtung der Kerne fällt auf, dass sie blasser gefärbt sind als in den normalen Präparaten. In ihrer nächsten Umgebung ist vielfach ein heller Hof, wie das auch besonders an Abb. 4 zu sehen ist. Ferner sind die Kerne stellenweise kolbig aufgetrieben, wie dies an Abb. 3 klar zum Ausdruck kommt. (Diese Zeichnung ist vollkommen naturgetreu ausgeführt und nicht schematisirt.)

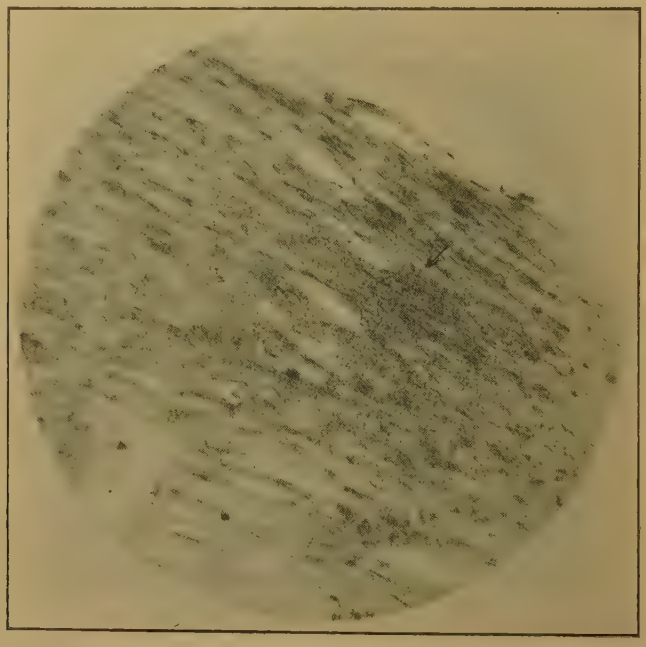

Abb. 4.

Auffallend ist auch bei den von den Herzen angefertigten Präparaten wieder die pralle Füllung der Capillaren mit rothen Blutkörperchen, die allerdings in unseren Figuren nicht zum Ausdruck kommt. Resumirend können wir feststellen, dass bei unseren Versuchen fettig-degenerative Veränderungen der Herzmuskelfasern im Vordergrund stehen.

Wie haben wir uns nun das Zustandekommen der oben beschriebenen fettigen Degeneration der Muskelfasern vorzustellen? Ueber die Genese der fettigen Entartung finden sich Angaben bei Thorel. Mikroskopisch geht die fettige Entartung nach Ziegler, Birch-Hirschfeld u. A. sehr häufig aus einem Vorstadium von albuminöser Trübung hervor. Im weiteren Verlauf der Veränderung treten zuerst vereinzelte, später immer zahlreicher werdende, kleine runde, stark lichtbrechende Fetttröpfchen in den Muskelfasern auf, die innerhalb des fibrillären Sarkoplasmas (Goebel)

in parallelen Reihen angeordnet sind — cf. den weiter oben erwähnten Befund an Abb. 4 —, während in den höchsten Graden der Verfettung, bei denen die Fetttröpfchen eine unregelmässige, aber niemals erheblichere Grösse erlangen, eine jede Zeichnung der Muskelfaser zu Grunde geht.

Dass diese Fettvermehrung im Herzen nicht etwa ein postmortales Ereigniss ist, ein Einwand, den Virchow und andere Forscher erhoben haben, geht aus den Untersuchungen Cesaris-Demel's hervor, der am künstlich durchbluteten, isolirten Säugethierherzen mit Arsenik, Phlorizin und einem sehr activen Diphtherietoxin experimentirte. Er sagt: „Cette objection tombe d'elle-même, quand nous voyons que la graisse se produit et apparaît dans les éléments musculaires de coeurs dont les pulsations sont encore énergiques, à un moment où le graphique nous parle en faveur d'une véritable vitalité de l'organe." Derselbe Forscher stellt auch auf Grund seiner Experimente den Unterschied zwischen einer, durch ungenügende Ernährung und einer durch toxische Wirkung hervorgerufenen fettigen Degeneration fest, und betont, dass die auf ungenügender Ernährung beruhende fettige Degeneration nicht so intensiv ist wie die toxische.

Aus der Beobachtung, dass die fettige Entartung in Fällen von einseitigem Herzfehler auch manchmal gerade im unbetheiligten Ventrikel vorkommt, schliesst Goebel (cit. nach Thorel), dass nicht die Hypertrophie der Musculatur die secundäre Degeneration bedingt, sondern dass dieselbe mit allgemeinen Ursachen, wie Alteration des Blutes etc. zusammenhängt.

Auf einer Veränderung der Blutbeschaffenheit muss wohl auch die von Perl erzielte Verfettung der Herzmuskelzellen beruhen, die sich durch intermittirendes Verblutenlassen von Hunden hervorrufen liess.

Schliesslich brauchen wir aber für die vorher geschilderten, zweifellos durch den Alkohol hervorgerufenen Veränderungen gar keine Alteration des Blutes anzunehmen. Viel näherliegend ist doch eine dem Alkohol zukommende specifische Giftwirkung auf die Zellen, die sich vielleicht nach dem Concentrationsgrad verschieden äussert. Erinnert man sich ferner, dass Fahr an den Leichen der Hamburger Schnapstrinker „eigentlich nie eine Fettleber vermisste", und dass v. Baumgarten bei Sectionen von Potatoren in Königsberg i. Pr., wo auch im Volke fast nur Schnaps getrunken wird, „häufig diffuse Fettleber", dagegen nur in etwa 5 pCt. der Fälle Lebercirrhose fand, so wird man eine gewisse Beziehung zwischen Alkohol und fettiger Degeneration nicht von der Hand weisen können. Einen Beweis für die soeben aufgestellte Annahme bringen die Untersuchungen an den Herzen der Controlthiere, die gleiche Mengen Wasser mittels Schlundsonde erhielten, und ebenso lange wie die Alkoholkaninchen am Leben gelassen wurden. Es konnte bei ihnen weder eine schlechtere Färbbarkeit der Kerne, noch Anwesenheit von albuminöser Trübung oder gar von Fett, noch eine Vermehrung des Bindegewebes festgestellt werden. Dazu kommt, dass Overton's Untersuchungen mit einwerthigen Alkoholen ergaben: die einwerthigen Alkohole dringen, ebenso wie auch andere narkotische Gifte, rasch durch die äusseren Theile der Zelle in deren Protoplasma ein, andererseits ver-

lassen sie es auch wieder leicht in Folge osmotischer Druckänderung, wenn das die Zellen umgebende Milieu an Alkohol ärmer wird. Folglich hängt die in verschiedenem Grade stattfindende Protoplasmazerstörung unter Einwirkung von Alkohol von verschiedenen Momenten, u. A. hauptsächlich von dem osmotischen Druck ab.

Hier soll nun nochmals an die schon früher betonte, regelmässig gefundene Cyanose der Organe und die pralle Füllung der Capillaren erinnert werden, die vielleicht ein Resultat der durch den Alkohol erzeugten Blutdruckerniedrigung ist. Das nur langsam und unter niedrigem Druck strömende Blut ist nun ausserdem noch mit einer nicht geringen Menge von Alkohol beladen, die procentuell sogar den Alkoholgehalt aller Organe übertrifft (Pringsheim), der in den Zellen befindliche Alkohol kann also nicht wieder völlig hinausdiffundiren und so entsteht ein richtiger Circulus vitiosus, der ein dauerndes Vorhandensein der Noxe im Protoplasma der Zellen unterhält. Daher wird man nicht fehlgehen, wenn man auch für die chronische Alkoholintoxication ein zeitliches Vorausgehen der degenerativen Processe in den Herzmuskelfasern vor der Wucherung der interstitiellen Bindegewebes annimmt, was sich auch aus den dieser Arbeit zu Grunde liegenden Untersuchungen ergiebt.

Damit würden die Befunde von Levitzki bei Digitalisvergiftung gut stimmen. Nach seinen Untersuchungen treten nämlich bei langdauernder Vergiftung mit Digitalis herdförmige entzündliche Veränderungen in dem Bindegewebe des Myocards auf. Das gesammte histologische Verhalten bei seinen Präparaten deutet jedoch darauf hin, dass die degenerativen (degenerativ-albuminös mit Ausgang in Nekrose und Zerfall, seltener Fett) Veränderungen der Muskelfasern das primäre Moment des toxisch-myocarditischen Processes darstellen, da diese Veränderungen zeitlich den interstitiellen Entzündungsvorgängen vorauseilen und kleinzellige Infiltrationen sich erst da localisiren, wo die Entartungserscheinungen an den Muskelfasern am Meisten ausgeprägt sind.

Wahrscheinlich waren unsere Experimente nicht von genügend langer Dauer, so dass die degenerativen Veränderungen noch nicht weit genug fortgeschritten waren, um Entzündungserscheinungen und Proliferation von Bindegewebe hervorzurufen.

An dieser Stelle möge noch kurz auf die auffallende Localisation der im Herzmuskel beobachteten degenerativen Veränderungen eingegangen werden. Wie schon oben erwähnt, war bei ihnen besonders der grosse Papillarmuskel der Mitralklappe an seiner Basis und Spitze und die Gegend dicht unter dem Epicard des linken Ventrikels nahe der Herzspitze besonders bevorzugt. Vielleicht lässt sich die Bevorzugung dieser Partien der Herzmusculatur bei der durch den Alkohol hervorgerufenen Schädigung in derselben Weise erklären, wie es oben für die Leberverfettung auseinandergesetzt wurde. Nach Amenomiya werden die die Papillarmuskeln versorgenden Gefässe bei ihrem Eintritt in die Papillarmuskeln genöthigt, entgegen ihrem bisherigen Verlauf sich zurückzuwenden und einen ziemlich beträchtlichen Bogen zu beschreiben; daraus glaubt der Verfasser, auf eine nicht gerade günstige Ernährungsversorgung der Papillarmuskeln schliessen zu müssen. — Ist aber die Ernährungs-

versorgung oder, was dasselbe ist, die Zufuhr arteriellen Blutes schon eine ungünstige, so ist die Abfuhr des venösen Blutes eine noch irrationellere, da die Vene des Papillarmuskels bei der Contraction der Herzwand noch mehr comprimirt wird als die Arterie, mithin also wieder die Bedingungen für das Zustandekommen einer fettigen Degeneration viel günstiger liegen als in den anderen Partien der Herzmusculatur. Wir sprechen diese Anschauungen allerdings nur mit aller Reserve aus und sind uns ihres hypothetischen Charakters wohl bewusst.

Ob nun die anderen, oben erwähnten Partien dicht unter dem Epicard des rechten und linken Ventrikels, die nach meinen Untersuchungen anscheinend ebenfalls eher zur Verfettung neigen, auch unter einer schlechteren Blutvertheilung zu leiden haben, wie die Papillarmuskeln, oder ob dieses Fett vom Epicard her infiltrirt ist, das ist leider bis jetzt noch nicht zu entscheiden. Für eine schlechtere Blutvertheilung in diesen subepicardialen Muskelschichten ergeben sich wenigstens aus den Untersuchungen von Hirsch-Spalteholz keine Anhaltspunkte.

An dieser Stelle mögen noch die an den Nieren unserer Versuchsthiere erhobenen Befunde Platz finden.

### Nierenveränderungen.

Die Nieren boten in allen Fällen das Bild starker Blutfüllung dar; sie waren von blaurother Farbe und ziemlich fester Consistenz. Mikroskopisch fanden sich immer die Glomeruli und die zwischen den geraden Canälchen verlaufenden Gefässe prall mit rothen Blutkörperchen angefüllt. Die Kernfärbung (vergl. Anm. bei Leber) war an den Glomerulis immer sehr scharf, ebenso an den geraden Canälchen, während sie im Bereich der gewundenen Canälchen blasser war. Das Protoplasma der gewundenen Canälchen nahm in den Sudanpräparaten einen bläulichrothen Farbenton an, was bei Glomerulis und geraden Canälchen nicht der Fall war. Zu einer auch nur mässig ausgesprochenen fettigen Degeneration, wie sie Saltykow bei einem mit absolutem Alkohol und physiologischer Kochsalzlösung intravenös behandelten Kaninchen fand, kam es leider ebenso wenig, wie zu einer Wucherung der Epithelien der Bowman'schen Kapsel, die genannter Forscher in demselben Falle beobachtete. Der Befund bei meinen Fällen würde wieder die so oft gemachte Erfahrung bestätigen, dass zuerst die höher differenzirten Zellen geschädigt werden, was Overton besonders für die einwerthigen Alkohole, wie auch andere narkotische Gifte nachgewiesen hat. (Der Urin der Thiere wurde nicht näher untersucht.)

An den Nieren der Controlthiere, die theils nur dasselbe Futter bekamen wie die Alkoholkaninchen, theils ausserdem mit 20 ccm Leitungswasser pro Tag per Schlundsonde gefüttert wurden, fanden sich die oben erwähnten Veränderungen nicht. Besonderer Werth wurde auf die Sudanfärbung gelegt. Selbst bei zweistündigem Verweilen in der 70 proc. Lösung nahm das Protoplasma der Zellen bei den Controlthieren, besonders auch der gewundenen Canälchen den obenerwähnten bläulichrothen Farbenton nicht an, woraus zu schliessen wäre, dass bei den Alkoholkaninchen an den durch den Alkohol geschädigten Zellen sich doch eine

gewisse Fettinfiltration geltend macht, die allerdings noch nicht hochgradig genug ist, um mit den üblichen Methoden nachweisbar zu sein. Kraus fand desgleichen, dass nicht nur gesunde, sondern auch kranke Nieren bis zu einem Gehalt von 23 pCt. ihr Fett nicht erkennen zu lassen brauchen. Auch er denkt an eine so feine Vertheilung (vielleicht Verbindung?) des Fettes in den Zellen, dass das Cytoplasma hell oder gleichmässig trüb aussieht.

Desgleichen kommen Rosenfeld, Klemperer und A. Dietrich zu dem Resultate, dass ein Theil des Fettes in den Organen in grösserer oder geringerer Menge maskirt sei, sodass man nach dem mikroskopischen Präparate das Gesammtfett nicht beurtheilen könne.

Dagegen fanden Orgler, Landsteiner und Mucha, sowie Löhlein entsprechend dem vermehrten mikroskopischen Gehalt an Fett auch eine Zunahme des chemisch nachweisbaren Fettgehaltes, und in ausgedehnten Parallelbestimmungen haben Shibata und Endo jüngst festgestellt, dass die quantitativen Fettbestimmungen der Organe und die schätzungsweise Bezeichnung derselben als solcher mit geringem, mässigem und reichlichem Fettgehalte im Allgemeinen übereinstimmen.

Zu berücksichtigen ist aber, dass nach Kraus, sowie nach Ohta und Shibata ein Sichtbarwerden des Organfettes, eine sogenannte Fettphanerosis, bei dem Vorgange der aseptischen Autolyse ohne Vermehrung des chemisch bestimmbaren Fettes zu Stande kommen kann. Allerdings macht A. Dietrich darauf aufmerksam, dass man intravitale Verfettung und postmortale Autolyse nicht ohne Weiteres mit einander identificiren könne, aber es scheint doch, dass die neuen, weit genaueren chemischen Bestimmungen, besonders wie die von Kumagawa-Suto, welche auch den umfangreichen Paralleluntersuchungen von Ohta und Shibata zu Grunde gelegt wurden, und die feinere Classificirung der Fette und Lipoide im Sinne der Aschoff'schen Schule zu einem befriedigenden Abschlusse der in Rede stehenden Streitfrage im Sinne einer Uebereinstimmung von pathologisch-anatomischem und chemischem Befunde führen werden.

## Chemische Bestimmungen.

Wir haben nun 4 Herzen von Alkoholkaninchen und 3 von normalen Thieren der quantitativen Analyse[1]) unterworfen und sind zu folgenden Ergebnissen gelangt. (Siehe nebenstehende Tabelle.)

Aus der Tabelle ersieht man, dass der Gesammtfettgehalt der Herzen, bezogen auf die Trockensubstanz, bei den Alkoholkaninchen eher etwas vermehrt ist, nämlich im Durchschnitt 12 pCt. beträgt, bei den Controlthieren dagegen nur ca. 11 pCt. Diese Thatsache würde mit den mikroskopischen Befunden von zahlreichen Fetttröpfchen bei den Alkoholthieren in gutem Einklange stehen, ebenso mit den Angaben von Ohta und Shibata.

---

1) Die Methode findet sich ausführlich beschrieben in der Arbeit von K. Reicher. Chemisch-experimentelle Studien zur Kenntniss der Narkose. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 65.

| Alkohol-kaninchen | Herz: Lebendgewicht g | Herz: Trockengewicht g | Gesammt-Fettgehalt g | Gesammtfett in pCt. des Trockengew. | Phosphatide g | Phosphatide in pCt. des trock. Organs | Phosphatide in pCt. d. Gesammtfettes | Cholesterin g | Cholesterin in pCt. des trock. Organs |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| I. | 3,64 | 0,97 | 0,104 | 10,7 | 0,033 | 3,4 | 23,6 | 0,0028 | 0,29 |
| II. | 4,21 | 1,13 | 0,149 | 13,2 | 0,040 | 3,56 | 37,0 | 0,0015 | 0,132 |
| III. | 3,85 | 1,05 | 0,132 | 12,6 | 0,0399 | 3,8 | 33,0 | 0,0018 | 0,175 |
| IV. | 5,02 | 1,36 | 0,156 | 11,5 | 0,0442 | 3,25 | 35,3 | 0,0033 | 0,24 |
| im Mittel | | | | **12,0** | | **3,5** | **32,2** | | **0,209** |
| Normal-kaninchen | | | | | | | | | |
| I. | 4,30 | 1,30 | 0,137 | 10,5 | 0,076 | 5,84 | 55,2 | 0,002 | 0,154 |
| II. | 4,92 | 1,42 | 0,166 | 11,7 | 0,104 | 7,33 | 62,7 | 0,0042 | 0,296 |
| III. | 3,94 | 1,12 | 0,122 | 10,9 | 0,072 | 6,43 | 58,6 | 0,0024 | 0,214 |
| im Mittel | | | | **11,0** | | **6,53** | **58,8** | | **0,221** |

Demgegenüber fällt die eklatante absolute und procentische Verminderung der Lipoide, insbesondere der Phosphatide, die wir vorderhand mit den Lecithinen identificiren können, besonders auf. Bei den Normalthieren schwankt der Lecithingehalt des Herzens zwischen 0,072 g und 0,104 g, bei den Alkoholkaninchen beträgt die höchste Phosphatidmenge 0,0442 g, die kleinste 0,033 g, wir finden also eine Verminderung des Lecithins um mehr als die Hälfte. Sehr schön stimmen mit diesem Ergebniss die Angaben von N. Sieber, welcher bei Hunden nach länger dauernder Alkoholzufuhr eine Abnahme der Leberphosphatide im Mittel um 37,25 pCt. fand. Desgleichen wiesen Waldvogel, sowie Joannovics und Pick bei bestimmt angeordneten Narkoseversuchen eine deutliche Verschiebung des qualitativen Verhältnisses zwischen Fetten Lipoiden zu Ungunsten der Letzteren nach.

Auch bei unseren Versuchsthieren hat sich der procentuelle Lecithinantheil des Gesammtfettes von im Mittel 58,8 pCt auf ca. 32,2 pCt. im Durchschnitt vermindert, also um 26,6 pCt. Das Lecithin gehört eben zu den leichtest verbrennbaren Fettstoffen, weswegen sein Bestand immer zuerst angegriffen wird. Interessanterweise findet bei an Alkohol gewöhnten Thieren die stärkste Alkoholverbrennung gerade in der Leber und im Herzmuskel statt (Pringsheim), also in zwei Organen, deren Lecithinbestandtheil bei chronischer Alkoholdarreichung auffällig leidet.

Die Verminderung des Lecithingehaltes erklärt uns auch das völlige Misslingen unserer Versuche, mittels Ciaccio-Färbung, welche electiv die Phosphatide fixiren soll, Fettdegenerationen nachzuweisen.

Vergleichen wir unsere Bestimmungen mit einigen neueren, in der Literatur vorliegenden Untersuchungen, so können zum directen Vergleiche diejenigen Nerking's herangezogen werden. Er fand bei einem 1450 g schweren Kaninchen bei 1,10 g Herztrockensubstanz 0,0618 g Lecithin = 5,618 pCt. des Trockenorgans und bei einem 3480 g schweren Kaninchen bei 2,785 g Trockengewicht des Herzens 6,108 pCt. Lecithin, also im Mittel 5,863 pCt. Lecithin. Unsere Phosphatidwerthe beim normalen Thier schwanken zwischen 5,84 pCt. und 7,33 pCt. des Trockengewichts,

liegen demnach im Mittel bei 6,53 pCt., sind mithin etwas höher als bei Nerking ausgefallen. Die Differenz erklärt sich vielleicht aus der grossen Jugend der Versuchsthiere. Um so unumstösslicher steht angesichts dieser Vergleichsbestimmungen die Lecithinverminderung im Herzen der Alkoholthiere fest.

Bei Hunden besitzen wir auch directe Vergleichswerthe zwischen normalen und mit Alkohol behandelten Thieren. N. Sieber zeigte nämlich u. A., dass der Phosphatidgehalt des Herzens bei Alkoholthieren im Mittel 4,64 pCt., bei normalen im Durchschnitt 7,16 pCt. des Trockengewichtes beträgt, also eine Differenz von 2,52 pCt. besteht; dem entspricht bei unseren Alkoholkaninchen 3,5 pCt. und bei den normalen Kaninchen 6,53 pCt. Phosphatidgehalt in Procent des Trockengewichts, also ein Unterschied von 3,03 pCt. zu Ungunsten der Alkoholthiere.

Sonst wäre noch zu erwähnen, dass Rubow im Actherextracte des Herzens stets procentual mehr Lecithin fand als wir, nämlich 7,0 pCt., und dass Krehl bei 11,7—13,4 pCt. Rohfett des Herzens 4,2—4,6 pCt. Lecithin nachwies. Die Fettbestimmungen im Herzmuskel des Pferdes von Shimidzu lassen sich wegen der Methodik nicht gut mit unseren Versuchen vergleichen.

Was den Cholesteringehalt des Kaninchenherzens betrifft, so lassen die vorhandenen Bestimmungen streng genommen eine einheitliche Deutung kaum zu, denn bei Alkohol- wie bei Normalkaninchen finden wir unter Umständen dieselben Procentzahlen (0,29 bis 0,296, 0,132 bis 0,154 etc.), die Durchschnittszahl ergiebt allerdings eine ganz geringe Differenz zu Ungunsten der Alkoholthiere, aus der man evtl. eine geringe Verminderung des Cholesteringehaltes im Herzen der Alkoholkaninchen herauslesen kann.

## Schlusssätze.

### I. Pathologisch-anatomische Befunde:

Die Frage, welche primäre Veränderung den an Potatorenleichen vorhandenen degenerativen und Wucherungserscheinungen zu Grunde liegt, war bisher unentschieden.

Die vorliegenden experimentellen Untersuchungen ergaben nun als eindeutiges Resultat, dass an Herzen von Kaninchen, an die längere Zeit Schnaps verfüttert wurde, die fettigdegenerativen Veränderungen der Herzmuskelfasern durchaus im Vordergrunde stehen. Die Prädilectionsstellen der Zellverfettungen befinden sich dicht unter dem Epicard des linken Ventrikels, mehr gegen die Herzspitze zu, sowie an der Basis und Spitze des Papillarmuskels, hier dicht unter dem Endocard; am rechten Ventrikel werden vorzugsweise die äusseren Muskellamellen von der fettigen Degeneration befallen. Das Fett liegt durchaus intracellulär. Die gefundenen Veränderungen sind sicher nicht als postmortale anzusehen (vgl. Cesaris-Demel).

Vor der primären Fettdegeneration des Herzmuskels zeigen sich in der Regel die ersten Ansätze zu einer Fettleber, und

zwar erscheint das Fett immer zunächst um die Centralvene der Acini gruppirt und nimmt gegen die Peripherie derselben an Menge ab.

Die Nieren werden offenbar erst in einem viel späteren Stadium befallen, denn sie zeigen bei unseren Versuchen keine nennenswerthen Veränderungen.

Die schwerwiegendsten Parenchymveränderungen finden sich somit gerade in denjenigen Organen, welche wir nach Pringsheim als die hauptsächlichsten Stätten der Alkoholverbrennung bei an Alkohol gewöhnten Thieren anzusehen haben.

## II. Chemische Befunde.

Der Gesammtfettgehalt der Herzen von Alkoholkaninchen (bezogen auf die Trockensubstanz) ist von durchschnittlich 11 pCt. bei Normalthieren auf 12 pCt. erhöht. Dabei findet sich aber eine auffällige absolute und relative Verminderung des Lecithin-(bezw. Phosphatid-)-gehaltes (von 6,53 pCt. auf 3,5 pCt.), bezogen auf das Trockengewicht des Herzens, somit eine Differenz von 3,03 pCt. zu Ungunsten des Lecithins.

An dem Gesammtfettgehalte participirt das Lecithin beim Normalkaninchen mit durchschnittlich 58,8 pCt., beim Alkoholthier mit ca. 32,2 pCt., also ein Minus von 26,6 pCt. Daneben lässt sich eine geringgradige Verminderung des Cholesteringehaltes im Herzen der Alkoholthiere feststellen.

Das Fett tritt demnach in unserem Falle in den Herzmuskelfasern unter gleichzeitigem Lecithinschwund mikroskopisch in Erscheinung.

Zum Schluss möge noch Erwähnung finden, dass bei einer Reihe von Thieren (15 Stück), die während der Versuche regelmässig gewogen wurden, sich nach einem Anfangsgewicht von 1100 bis 1250 g nach 8 Tagen eine durchschnittliche Gewichtsabnahme von 60 bis 70 g, nach 16 Tagen von 150 g, nach 23 Tagen von 200 g und nach 28 Tagen von 240 g feststellen liess.

Für die liebenswürdige Anregung zu dieser Arbeit und andauernde Unterstützung bei derselben möchte ich an dieser Stelle Herrn Dr. K. Reicher meinen besten Dank sagen.

## Literatur.

1. A. Alexander, Ueber die chemischen Veränderungen bei der fettigen Degeneration des Herzmuskels. Arbeiten aus dem pathologischen Institut zu Berlin. 1906.
2. Amenomiya, Ueber die Beziehungen zwischen Coronararterien und Papillarmuskeln im Herzen. Virchow's Arch. 1910. Bd. 199.
3. C. Bachem, Alkohol und Warmblüterherz. Centralbl. f. inn. Med. 1907. No. 34.
4. Derselbe, Ueber den Einfluss kleiner Mengen alkoholischer Getränke auf den Blutdruck des Menschen. Pflüger's Arch. Bd. 114. S. 508.
5. Bauer und Bollinger, Ueber idiopathische Herzvergrösserung. Festschrift z. 50jähr. Doctorjubiläum Pettenkofer's. München 1893.

6. v. Baumgarten, Ueber die durch Alkohol hervorzurufenden pathologisch-histologischen Veränderungen. Verhandl. d. Deutsch. pathol. Ges., 11. Tag. 1907.
7. Bickel, Ueber den Einfluss des Alkohols auf die Herzgrösse. Münch. med. Wochenschr. 1903. No. 41.
8. Botcharov, Bolnitchaia Gazeta Botkina. 1901. (Cfr. Bachem.)
9. Burzio, Contributo sperimentale allo studio delle alterazione istologische del fegato nelle intossicazioni. La Riforma medica. 1897. Ref. Centralbl. f. allgem. Pathol. 1898. No. 9.
10. A. Cesaris-Demel, L'origine endogène de la graisse démontrée sur le coeur isolé de mammifère. Archives italiennes de Biologie. 1909. T. 51. Fasc. 1.
11. C. Ciaccio, Lipoide, Lecithine und verwandte Substanzen. Centralbl. f. Pathol. und pathol. Anatomie. 1909. S. 283.
12. Dahlström, Alkoholismus chronicus. Leipzig 1852. (Cit. Fischler.)
13. K. Dehio, Ueber bindegewebige Induration des Herzfleisches (Myofibrosis cordis). Deutsche med. Wochenschr. 1900. No. 47.
14. Dennig, Hindelang und Grünbaum, Ueber den Einfluss des Alkohols auf den Blutdruck und die Herzarbeit in pathologischen Zuständen, namentlich beim Fieber. Deutsches Arch. f. klin. Med. 1909. Bd. 96. H. 1 u. 2.
15. A. Dietrich, Die Störungen des cellulären Stoffwechsels. Lubarsch-Ostertag, Ergebn. 1910.
16. Duchek, Alkohol im thierischen Organismus. Prager Vierteljahrsschr. 1853. (Cit. Fischler.)
17. Dujardin-Beaumetz et Audigé, Recherches expérimentales sur l'alcoolisme chronique. Sem. méd. 1893. p. 209.
18. Eisenmenger, Ueber Stauungscirrhose der Leber. Deutsche Zeitschr. f. Heilk. 1902. Bd. 23. S. 171.
19. Fahr, Zur Frage des chronischen Alkoholismus. Verhandl. d. deutschen pathol. Ges., 13. Tag. 1909.
20. F. Fischler, Die Entstehung der Lebercirrhosen nach experimentellen und klinischen Gesichtspunkten. Ergebn. der inneren Med. und Kinderheilkunde. 1909. Bd. 3.
21. Derselbe, Ueber experimentell erzeugte Lebercirrhose. Deutsches Arch. f. klin. Med. 93. Bd. S. 427.
22. Goebel, Beitrag zur fettigen Degeneration des Herzens. Zentralbl. f. pathol. Anatomie. 1893. Bd. 4. No. 18.
23. Gutnikow, Zeitschr. f. klin. Med. 1892. Bd. 21. S. 168. (Cfr. Bachem.)
24. Lad. Haskovec, Weitere Beiträge zur Frage der Alkoholwirkung auf das Herz und den Kreislauf. Wiener med. Wochenschr. 1909. 59. Jahrg. H. 9 u. 10.
25. G. Herxheimer, Fettinfiltration und Fettdegeneration. Lubarsch-Ostertag, Ergebn. Bd. 8. H. 1.
26. Hirsch-Spalteholz, Coronararterien und Herzmuskel. Deutsche med. Wochenschrift. 1907. No. 20.
27. Huchard, Des myocardites. Rapport au V. Congrès franç. de méd. Lille 1899. (Cfr. Dehio.)
28. Inghilleri, Delle alterazioni del fegato nei processi di autointos. speriment. Centralbl. f. allgem. Pathol. 1898. Bd. 9. (Cit. Fischler.)
29. Joannovics und Pick, Experimentelle Untersuchungen über die Bedeutung der Leber bei der Fettresorption etc. Wiener klin. Wochenschr. 1910. S. 573.
30. Dieselben, Intravitale Oxydationshemmung in der Leber durch Narcotica. Pflüger's Arch. 1911. Bd. 140.
31. G. Klemperer, Ueber Verfettung der Nieren. Deutsche med. Wochenschr. 1909.
32. Koester, Lubarsch-Ostertag, Ergebn. Bd. 9. H. 1. S. 645. (Cfr. Thorel.)

33. F. Kraus, Ueber Fettdegeneration und Fettinfiltration. Verhandl. d. deutschen pathol. Ges., 6. Tag. 1903.
34. Kremiansky, Ueber Pachymeningitis haemorrhagica interna. Virch. Arch. Bd. 42. 1865. (Cit. Fischler.)
35. R. Kretz, Ueber Lebercirrhose. Verhandl. d. deutsch. pathol. Ges., 7. Tag. 1904.
36. N. Kulbin, Dissertation. 1895. (Cfr. Sieber.)
37. Kumagawa und Suto, Ein neues Verfahren zur quantitativen Bestimmung des Fettes etc. Biochem. Zeitschr. 1908. Bd. 8. S. 212.
38. Landsteiner und Mucha, Ueber Fettdegeneration der Nieren. Centralbl. f. allgem. Pathol. u. pathol. Anatomie. 1904. Bd. 15. S. 752.
39. A. Levitzki, Ueber pathologisch-histologische Veränderungen bei Digitalisvergiftung. Dissertation. Petersburg 1904.
40. Löhlein, Ueber Fettinfiltration und fettige Degeneration der Nieren. Virchow's Arch. 1909. Bd. 180.
41. Macki, Lubarsch-Ostertag. 1903. Bd. 9. H. 1. S. 804. (Cit. Thorel.)
42. Magnan, De l'action prolongée de l'alcool chez le chien. Compt. rend. de la Soc. de Biol. 1869. (Cit. Fischler.)
43. Mertens, Lésions anatom. du foie du lapin au cours de l'intoxication par le chloroforme et par l'alcool. Arch. de Pharmacodynamie. 1896. 2. (Cit. Fischler.)
44. Munk, Ueber lipoide Degeneration. Virchow's Arch. Bd. 194. S. 527.
45. J. Nerking, Vertheilung des Lecithins im thierischen Organismus. Biochem. Zeitschr. 1908. Bd. 10. S. 193.
46. K. Ohta, Ueber das Verhalten des Organfetts bei der Autolyse und aseptischen Aufbewahrung. Biochem. Zeitschr. 1910. Bd. 29.
47. Orgler, Chemische Nierenuntersuchungen mit Berücksichtigung des histologischen Bildes. Virchow's Arch. 1904. Bd. 176.
48. Joh. Orth, Pathologisch-anatomische Diagnostik. 6. Aufl. 1900.
49. E. Overton, Beiträge zur allgemeinen Muskel- und Nervenphysiologie. Pflüger's Arch. 1902. Bd. 92.
50. Parkes und Wollowicz, Procedings of the Royal Soc. 1870. Nr. 120. (Cfr. Bachem.)
51. L. Perl, Ueber den Einfluss der Anämie auf die Ernährung des Herzmuskels. Virchow's Arch. Bd. 59.
52. J. Pringsheim, Untersuchungen über Alkoholtoleranz. Biochem. Zeitschr. 1908. Bd. 12. S. 188.
53. de Rechter, Sur la cirrhose alcoolique du foie. Bull. de l'Acad. roy. de Méd. de Belgique. 6. 1892.
54. K. Reicher, Chemisch-experimentelle Studien zur Kenntniss der Narkose. Zeitschrift f. klin. Med. Bd. 65.
55. F. Riegel, Zur Lehre der chronischen Myocarditis. Zeitschr. f. klin. Med. 1888. Bd. 14. S. 328.
56. Ribbert, Beiträge zur pathologischen Anatomie des Herzens. Virchow's Arch. Bd. 147. S. 206.
57. Ruge, Wirkungen des Alkohols auf den thierischen Organismus. Virchow's Arch. 1870. Bd. 49. (Cit. Fischler.)
58. Saltykow, Beitrag zur Kenntniss der durch Alkohol hervorgerufenen Organveränderungen. Verhandl. der deutschen pathol. Ges., 14. Tag. 1910.
59. Schmorl, Die pathologisch-histologischen Untersuchungsmethoden. 1910.
60. N. Sieber, Zur Frage der Einwirkung von Alkohol auf den Gehalt der thierischen Organe an Phosphatiden. Biochem. Zeitschr. 1910. Bd. 23. S. 304.
61. Shibata, Das Verhalten des Fettes thierischer Organe bei antiseptischer Aufbewahrung. Biochem. Zeitschr. 1911. Bd. 31. S. 321.

62. Shibata und Endo, Vergleichende histologische und chemische Untersuchungen über den Fettgehalt innerer Organe. Biochem. Zeitschr. 1911. Bd. 37. S. 399.
63. J. Shimidzu, Beitrag zur Fettbestimmungsmethode. Biochem. Zeitschr. 1910. Bd. 28. S. 237.
64. Spalteholz, Ueber die Arterien der Herzwand. Verhandl. d. deutschen pathol. Ges., 13. Tag.
65. Ch. Thorel. Lubarsch-Ostertag, Ergebn. 1903. Bd. 9; und 1907. Bd. 11.
66. R. Virchow. (Cfr. Cesaris-Demel.)
67. Waldvogel. Deutsche med. Wochenschr. 1911. S. 686.
68. Weichselbaum, Discussion zum Referat Fahr. Verhandl. d. deutsch. pathol. Ges., 13. Tag. 1909.

# Lebenslauf.

Am 5. August 1887 wurde ich als Sohn des Gymnasial-Oberlehrers Dr. phil. Fritz Bischoff und seiner Ehefrau Margarete, geb. Francisci, zu Berlin geboren; evangelischer Confession. Ich besuchte die Vorschule und das Friedrichs-Gymnasium zu Berlin und erhielt am 16. September 1905 das Zeugniss der Reife. Am 20. October 1905 wurde ich als Studirender in die Kaiser Wilhelms-Academie für das militärärztliche Bildungswesen aufgenommen. Meiner Dienstpflicht mit der Waffe als Einjährig-Freiwilliger genügte ich bei der 8. Comp. des II. Garde-Regiments z. F. zu Berlin. Am 28. Februar 1908 bestand ich die ärztliche Vorprüfung. Am 1. October 1910 wurde ich zum Unterarzt beim Inf.-Rgt. Keith (1. Oberschl.) No. 22 ernannt und gleichzeitig zum Kgl. Charité-Krankenhause zu Berlin commandirt. Zur Kaiser Wilhelms-Academie trat ich zurück am 2. October 1911 zur Ablegung des medicinischen Staatsexamens. Dieses beendete ich am 6. April 1912.

Während meiner Studienzeit besuchte ich die Vorlesungen, Kliniken und Kurse folgender Herren:

Bassenge, Benda, Beitzke, Bier, Brieger, Bumm, Drude, Engelmann, Engler. Ewald, Fischer, Fränkel, Freund, Flügge, Frey, Gabriel, Goldscheider, Helm, Hertwig, Heubner, Hildebrand, Hiller, His, Hoffmann, Koehler, Kopsch, Kraus, Krömer, Lesser, v. Michel, Nagel, v. Olshausen, Orth, Pels-Leusden, Passow, Posner, Rubner, F. E. Schulze, Schwendener, Sonnenburg, Strassmann, Thierfelder, H. Virchow, Waldeyer, Williger, Ziehen.

Während meines Commandos an die Königl. Charité war ich thätig auf den Kliniken der Herren: Geh.-Rath His (5 Monate), Prof. Franz (3 Monate), Geh.-Rath Hildebrand (4 Monate).